

Digitálicos: los Resultados del DIG en el Siglo XXI

Izo Helber e Paulo J. F. Tucci

Escola Paulista de Medicina - Unifesp, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Después de la divulgación de que no hubo significancia estadística en la mortalidad general del estudio DIG, la indicación de los digitálicos en los esquemas de tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) se redujo drásticamente. Estudios *post hoc*, que reevaluaron los datos del DIG, indicaron que un aspecto no considerado en este ensayo multicéntrico ejerce influencia decisiva en el pronóstico de los pacientes: la concentración sérica de la digoxina. En relación a aquellos que recibieron placebo, la mortalidad general y la hospitalización fueron reducidas en pacientes con concentración de digoxina inferior a 0,9 ng/ml. En el primer trabajo que evaluó la influencia de los digitálicos en modelo experimental de ICC, verificamos en nuestro laboratorio que ratas con síndrome congestivo secundario a infarto de miocardio tienen la sobrevida prolongada bajo tratamiento con digitoxina. Las informaciones actuales recomiendan que los méritos de los digitálicos continúen a ser analizados para establecer adecuadamente su importancia en el tratamiento de la ICC.

Datos recientes indican que, en los EUA, más de 5 millones de individuos son afectados de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y, cada año, 550.000 nuevos casos son diagnosticados, generando aproximadamente un millón de hospitalizaciones, con costos directos e indirectos estimados en 29 mil millones de dólares/año, con tasa de mortalidad variando de 5%-75% al año¹. Aparentemente, esa importancia es común a los países occidentales². Tales datos confieren relevante importancia en la búsqueda de un medicamento para ICC que tenga como principales características: la mejora de la calidad de vida, ser económicamente viable, ser de fácil administración, no presentar efectos adversos importantes, ser de fácil combinación con otros medicamentos y, principalmente, aumentar la sobrevida de los pacientes.

Después de la descripción de William Withering de las virtudes del uso de derivados de la *Digitalis lanata* en el

tratamiento de pacientes con hidropesía, en el siglo XVIII, los varios pequeños estudios existentes hasta el final del siglo XX no fueron considerados suficientes para definir los méritos de la utilización de los digitálicos en los pacientes portadores de insuficiencia cardíaca. En 1993, fueron publicados dos estudios randomizados, dobles-ciegos y placebos-controlados, que analizaron la influencia clínica de la retirada de digoxina en pacientes que venían recibiendo el medicamento: PROVED³ y RADIANCE⁴. Los pacientes controlados en el ensayo PROVED recibían diurético asociado a la digoxina y los enfermos controlados en el RADIANCE eran medicados con digoxina asociada a diurético e inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina. Siguiendo al período de estabilización, el digital fue substituido por placebo en uno de los grupos de cada uno de esos ensayos. En los dos estudios, después de semanas de retirada de la digoxina, hubo disminución de la tolerancia a los ejercicios, reducción de la fracción de eyección, aumento de la frecuencia y de la descompensación cardíacas en el grupo en que el digitálico fue suspendido. Esos resultados caracterizaron el beneficio clínico del uso de digitálicos.

En 1997, fue publicado el estudio *Digitalis Investigation Group* (DIG)⁵, concebido para analizar si el uso de digitálicos reduce la mortalidad y hospitalización por ICC. EL DIG randomizó, entre dos grupos, 7.788 pacientes que mantenían ritmo sinusal, en utilización de diuréticos e inhibidores de enzima de conversión de la angiotensina: los que tomaban digoxina y aquellos que ingerían placebo. En el brazo principal del estudio, fueron controlados 6.800 pacientes con fracción de eyección inferior a 45%. Aunque la digoxina haya reducido el número de hospitalizaciones, la diferencia identificada entre las mortalidades por intensificación de la ICC alcanzó valores limítrofes, pero no alcanzó nivel de significancia.

Después de la divulgación de tales datos, fue nítida la reducción del uso de digitálicos en el esquema de tratamiento de la ICC, aun habiendo documentación de que: 1) los digitálicos son los únicos agentes inotrópicos de utilización oral que no aumentan la mortalidad en la ICC crónica⁶; 2) constituyen una clase de medicamentos que, al ser utilizados en dosis apropiadas, no acarrear hipotensión, alteraciones electrolíticas y efectos adversos renales²; 3) se redujeron la mortalidad y hospitalización por todas las causas en análisis *post hoc* del US Carvedilol⁷; 4) el beneficio de la espironolactona fue significativo apenas en los pacientes que recibieron digoxina en el estudio RALES⁸; 5) en análisis conjunto de los datos del PROVED y del RADIANCE, los pacientes que recibían digoxina asociada a diurético e inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina tuvieron mejor evolución que aquellos que recibieron apenas los dos últimos medicamentos⁹.

Palabras clave

Glucósidos cardíacos, cardiotónicos, digoxina, insuficiencia cardíaca.

Correspondencia: Paulo J. F. Tucci •

Rua Estado de Israel, 181/94 - 04022-000 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: paulotucci@terra.com.br

Artículo recibido en 10/06/09; revisado recibido en 21/08/09; aceptado en 29/09/09.

Después de la divulgación de los resultados del DIG, fue nítido la acentuada declinación de la utilización de digitálicos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca durante el final del siglo pasado y en los primeros años del siglo XXI. En el registro OPTIMIZE-HF (*Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure*), fue relatado¹⁰ que solamente 30% de los pacientes con disfunción ventricular sistólica estaban en tratamiento con digoxina antes de la admisión, y la digoxina fue adicionada o mantenida después del alta en apenas 8% de ellos. Ese cambio en la utilización de la digoxina parece ser, predominantemente, debido a la falta de significancia estadística en el análisis de la mortalidad descripta en el ensayo DIG. Probablemente, también hubo contribución de estudio que cuestionó la seguridad de la digoxina en mujeres¹¹. Finalmente, la disponibilidad de nuevos antagonistas neurohormonales, tales como betabloqueantes y antagonistas de la angiotensina II y de la aldosterona, la falta de patrocinio de la industria para los digitálicos y los sofisticados dispositivos para resincronización cardíaca pueden haber contribuido para disminuir la utilización de la digoxina en la ICC.

En la directriz americana más reciente¹, considerando que no quedó estadísticamente caracterizado el beneficio de la digoxina en la sobrevida, el uso de digitálicos pasó de la indicación IA para IIA; entre tanto, en la directriz canadiense², la recomendación de uso del medicamento es categorizada como IA en pacientes sintomáticos ya medicados con IECA y betabloqueantes.

Análisis posteriores de los datos del propio estudio DIG propusieron nuevas interpretaciones para los resultados de tal ensayo. El análisis de subgrupos indicó que la digoxina reduce la mortalidad en ciertas situaciones. Diversos autores indicaron que los niveles plasmáticos de digoxina - un aspecto que no fue considerado en el DIG - es un determinante crítico de los resultados¹²⁻¹⁸. En uno de los trabajos¹², fue establecido que pacientes con niveles plasmáticos de digoxina entre 0,5-0,9 ng/ml tuvieron la mortalidad y la hospitalización reducidas. Niveles séricos más elevados del digitálico redujeron la hospitalización, pero no alteraron la mortalidad por todas las causas. Considerando pacientes con concentración sérica media de 0,89 ng/ml, Rich et al¹³ constataron que la digoxina tuvo efectos benéficos sobre la mortalidad y la hospitalización en todos los grupos etáreos estudiados en el DIG. Ahmed¹⁴ describió reducción de la mortalidad y de la hospitalización en añosos que ingirieron dosis diarias iguales o inferiores a 0,125 mg/día.

Contrariando la opinión difundida de que el género femenino es más susceptible a los efectos tóxicos de los digitálicos, Adams et al¹⁵ demostraron que la cuestión es más compleja. Hay relación lineal entre concentración sérica de digoxina y mortalidad en las mujeres del estudio DIG; aquellas que tenían niveles séricos entre 0,5-0,9 ng/ml tuvieron menor morbilidad y no tuvieron exacerbación de la mortalidad. Las mujeres con niveles plasmáticos superiores a 1,2 ng/ml tuvieron reducción de la sobrevida. Ahmed et al¹⁶ compararon los datos de pacientes del DIG que dejaron de tomar digoxina con los de pacientes que continuaron la digitalización. Verificaron que los enfermos que continuaron

tomando el medicamento tuvieron reducidas la mortalidad y la hospitalización.

Analizando los datos de los hombres incluidos en el estudio DIG, Rathore et al¹⁷ describieron que aquellos con niveles séricos entre 0,5-0,8 ng/ml tuvieron reducción significativa de la mortalidad; niveles entre 0,9-1,1 ng/ml no se asociaron a las diferencias con los enfermos que recibían placebo y los portadores de niveles séricos superiores a 1,2 ng/ml tuvieron mayor mortalidad que los que ingerían placebo. En otra publicación, Ahmed et al¹⁸, examinando los datos de pacientes del DIG que recibían inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y diuréticos, verificaron que la digoxina redujo la mortalidad y la hospitalización durante el primer año de control. En este último trabajo, considerando las evidencias actuales, es sugerida la realización de nuevo ensayo clínico, que tenga como objetivo evaluar la influencia de bajas dosis de digoxina en la mortalidad.

Agréguese que hay indicaciones consistentes de que entre los efectos benéficos de los digitálicos en la ICC, además de su acción inotrópica positiva, los digitálicos promueven, también, modulaciones de los sistemas nervioso simpático y renina-angiotensina-aldosterona¹⁹⁻²¹ y que estos efectos neurohumorales se establecen bajo bajas concentraciones plasmáticas de los digitálicos²².

Es innegable, con todo, que es muy difícil repetir otro ensayo clínico para testar la eficiencia de los digitálicos en reducir la mortalidad de humanos, y este hecho confiere importancia a estudios experimentales que evalúen la cuestión. Más aun, en los grandes ensayos clínicos, al estudiar la sobrevida de grandes muestras poblacionales, se incluyen particularidades que pueden dificultar las evaluaciones. Dificultades especiales son criadas por la diversidad de la casuística en relación a las franjas etáreas, al tipo, a la intensidad y al tiempo de evolución de la patología, al grado de disfunción miocárdica y a la asociación con otras enfermedades y otros medicamentos. La inexistencia de esos inconvenientes en los estudios con animales, que permiten control más estricto de los factores intervinientes en los resultados, realza el mérito de los estudios experimentales.

Diversos trabajos analizaron la influencia de esquemas terapéuticos en la sobrevida de animales portadores de insuficiencia cardíaca secundaria a la oclusión de la arteria coronaria. Antagonistas de la enzima de conversión de la angiotensina²³⁻²⁵, de los receptores AT1²⁴, de la endopeptidasa neutra^{25,26}, de la endotelina^{27,28}, de los sensibilizadores al ión calcio²⁹, entre otros, fueron testeados experimentalmente con éxito y representaron contribución importante para la práctica clínica. Debemos destacar especialmente el trabajo que describió, en carácter pionero, el efecto benéfico del captopril en la sobrevida de ratas infartadas, y que reveló la importancia de los bloqueadores de la enzima de conversión de la angiotensina para la práctica cardiológica²⁴.

No había trabajo en la literatura que hubiese testeado la influencia del tratamiento con digitálicos en la sobrevida de animales portadores de insuficiencia cardíaca. En nuestro laboratorio, analizamos la influencia de la digoxina en la sobrevida de ratas portadoras de insuficiencia cardíaca congestiva secundaria al infarto de miocardio. El texto

correspondiente fue publicado en el periódico *Journal of Cardiac Failure*³⁰.

Resumidamente, ratas portadoras de grandes infartos, que ingirieron digitoxina en dosis anteriormente estandarizada de 0,1 mg/kg de peso/día³¹, y que fueron controladas durante 280 días, tuvieron: 1) prolongación de la sobrevida; 2) atenuación de la disfunción miocárdica; y 3) atenuación de la congestión pulmonar, cuando confrontadas con ratas que no ingirieron el digitálico.

Teniendo en cuenta las peculiaridades especiales de la investigación, esos datos no deben ser considerados como objeción a los análisis ya existentes en humanos, pero debe llamar la atención para la conveniencia de evaluar situaciones especiales, en que la conclusión de ausencia de influencia de los digitálicos en la sobrevida de portadores de Insuficiencia Cardíaca puede no aplicarse.

La divulgación de los trabajos subsiguientes al DIG, que analizaron los datos de los pacientes que compusieron la casuística de este gran ensayo, creó apreciable sospecha sobre el concepto de que la digoxina no prolonga la sobrevida de cardíacos en Insuficiencia Cardíaca. El camino para el esclarecimiento definitivo de tal cuestión no está delineado.

Es posible considerar que las estrategias a ser seguidas son inciertas y no se puede definir el tiempo exigido para que ocurra la aclaración final. Lamentablemente, es plausible considerar que, como muchas, las cuestiones levantadas también puedan caer en el olvido y acabe no sucediendo la definición adecuadamente fundamentada del papel de los digitálicos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

De cualquier forma, hay razones para lamentar que los digitálicos estén siendo marginados sin una definición incontestable de que ellos son innecesarios en la rutina de tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Hay documentación suficiente demostrando su eficiencia, en bajas dosis, al no comprometer la sobrevida, no acrecentar comorbilidades, reducir las actividades del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina, mejorar la capacidad física y la sensación de bienestar y no despertar interacción medicamentosa importante, componiendo una clase de medicamentos de fácil acceso a la población de bajo poder adquisitivo y de fácil control por administración oral.

El papel adecuado de los digitálicos en el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca queda como una tarea para que la cardiología defina en el siglo XXI.

Referencias

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: e1-e90.
2. Arnold JMO, Liu P, Demers C, Dorian P, Giannetti M, Haddad H, et al. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J Cardiol*. 2006; 22: 23-45.
3. Uretsky B, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the Proved trial. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 955-62.
4. Packer M, Gheorghiadu M, Young JB, Costantini DO, Adams KF Jr, Cody RJ, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1-7.
5. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2007; 336: 525-33.
6. Eichhorn EJ, Gheorghiadu M. Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002; 44: 251-66.
7. Eichhorn EJ, Lukas MA, Wu B, Shusterman N. Effect of concomitant digoxin and carvedilol therapy on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2000; 86: 1032-5.
8. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Castaigne A, Perez A, Palensky J, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 341: 709-17.
9. Young JB, Gheorghiadu M, Uretsky BF, Patterson JH, Adams KF Jr. Superiority of "triple" drug therapy in heart failure: Insights from the PROVED and RADIANCE trials. Prospective randomized study of ventricular function and efficacy of digoxin. randomized assessment of digoxin and inhibitors of angiotensin-converting enzyme. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32 (3): 686-92.
10. Gheorghiadu M, Dirk J, Van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2006; 113: 2556-64.
11. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1403-11.
12. Ahmed A, Rich MW, Love TE, Lloyd-Jones DM, Aban IB, Colucci WS, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J*. 2006; 27: 178-86.
13. Rich MW, McSherry F, Williford WO, Yusuf S. Effect of age on mortality, hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure: the DIG study. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 806-13.
14. Ahmed A. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in geriatric heart failure: importance of low doses and low serum concentration. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007; 62: 323-9.
15. Adams KF Jr, Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the Digitalis Investigation Group Trial. A retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 497-504.
16. Ahmed A, Gambassi G, Weaver MT, Young JB, Wehrmacher WH, Rich MW. Effects of discontinuation of digoxin versus continuation at low serum digoxin concentrations in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2007; 100: 280-4.
17. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003; 289: 871-8.
18. Ahmed A, Waagstein F, Pitt B, White M, Zannad F, Young JB, et al. Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. *Am J Cardiol*. 2009; 103: 82-7.
19. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS, Roach PJ, Kempf JS, Kienzle MG. Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients: direct evidence from sympathetic neural recordings. *Circulation*. 1989; 80: 65-77.
20. Gheorghiadu M, Ferguson D. Digoxin: a neurohormonal modulator in heart failure? *Circulation*. 1991; 84: 2181-6.

21. Adams KF Jr, Gheorghade M, Uretsky BF, Patterson JH, Schwartz TA, Young JB. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 946-53.
22. Slatton ML, Irani WN, Hall SA. Does digoxin provide additional hemodynamic and autonomic benefit at higher doses in patients with mild to moderate heart failure and normal sinus rhythm? *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29: 1206-13.
23. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, Finn P. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation.* 1985; 72: 406-12.
24. Milavetz JJ, Raya TE, Johnson CS, Morkin E, Goldman S. Survival after myocardial infarction in rats: captopril versus losartan. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 714-9.
25. Lapointe N, Blais C Jr, Adam A, Parker T, Sirois MG, Gosselin H, et al. Comparison of the effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vasopeptidase inhibitor after myocardial infarction in the rat. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1692-8.
26. Marie C, Mossiat C, Gros C, Schwartz JC, Lecomte JM, Bralet J. Effect of long-term therapy with fasidotril, a mixed inhibitor of neprilysin and angiotensin-converting enzyme (ACE), on survival of rats after myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 1999; 41: 544-53.
27. Mulder P, Richard V, Derumeaux G, Hogie M, Henry JP, Lallemand F, et al. Role of endogenous endothelin in chronic heart failure: effect of long-term treatment with an endothelin antagonist on survival, hemodynamics, and cardiac remodeling. *Circulation.* 1997; 96: 1976-82.
28. Sakai S, Miyauchi T, Kobayashi M, Yamaguchi I, Goto K, Sugishita Y. Inhibition of myocardial endothelin pathways improves long-term survival in heart failure. *Nature.* 1996; 384: 353-5.
29. Levijoki J, Pollesello P, Kaheinem P, Haikala H. Improved survival with simendan after experimental myocardial infarction in rats. *Eur J Pharmacol.* 2001; 419: 243-8.
30. Helber I, Santos AA, Antonio EL, Flumignan RLG, Bocalini DS, Piccolo C, et al. Digitoxin prolongs survival of female rats with heart failure due to large myocardial infarction. *J Card Fail.* 2009; 15: 798-804.
31. Helber I, Kanashiro RM, Alarcon EA, Antonio EL, Tucci PJF. A novel inexpensive murine model of oral chronic digitalization. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2004; 31: 365-6.